

Neuroimmunmoduláció az emésztőrendszerben

Doktori tézisek

Dr. Pongor Éva Bernadett

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Fehér Erzsébet egyetemi tanár, az orvostudomány doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Gyires Klára egyetemi tanár, az MTA doktora

Dr. Fekete Éva egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szalay Ferenc egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Kiss András egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Székely György osztályvezető főorvos, az orvostudomány
kandidátusa

Budapest
2012

I. BEVEZETÉS

A neuroimmunmoduláció az idegrendszer és az immunrendszer közötti kétirányú kommunikáció. Az idegrendszer a perifériás gyulladás patofiziológiájában döntő szerepet játszik és számos gyulladásos megbetegedésben is részt vesz. Az idegrendszer nemcsak a gyulladás indukálásában és fenntartásában játszik szerepet, hanem annak csökkentésében és eliminálásában is.

A legutóbbi irodalmi adatok alátámasztották számos zsigerbe a neuropeptid tartalmú immunreaktív idegrostok és immunkompetens sejtek szoros kapcsolatát, ami az ideg- és immunrendszer között meglévő kölcsönös egymásra hatás bizonyítéka. Éppen ezért az egyes betegségek kialakulásában nemcsak az immunrendszer játszik szerepet, hanem az idegrendszer is, azáltal, hogy modulálja az immunsejtek működését. Az irodalmi adatok alapján ismeretes, hogy számos immunsejt (aktiválódott limfocita és makrofág) is képes különböző körülmények (gyulladás, sérülés) között neuropeptideket termelni, és ugyanazon neuropeptid receptorokat expresszálni. Az aktivált immunsejtekből felszabaduló neuropeptidok együtt hatva fokozhatják a gyulladást, visszahathatnak a termelődésük helyére (axon, immunsejt) és fokozhatják az idegrostokból felszabaduló neuropeptidok hatását is. Ezáltal az aktiválódott immunkompetens sejtek további gyulladásos faktorokat is felszabadíthatnak, szövetkárosodást idézhetnek elő.

Mivel a neuropeptidok részt vesznek a gyulladásos folyamatok szabályozásában, ezért feltételezhetjük, hogy a gastritis, hepatitis és a cholecystitis kialakulásában is szerepet játszhatnak. Ezért kutatásunk célja a gyomor, máj és epehólyag idegi szabályozásában részvevő neuropeptid tartalmú idegelemek és immunreaktív immunsejtek lokalizációjának és funkcióinak pontos megismerése normál és patológias körülmények között.

II. CÉLKITÚZÉSEK

Vizsgálatainkban a paraszimpatikus, szimpatikus és szenzoros idegrendszer legismertebb neuropeptidjeit tartalmazó: calcitonin-gén-rokon peptid (CGRP), neuropeptid Y (NPY), szomatosztatin (SOM), P anyag (SP), vasoaktív intesztinális polipeptid (VIP) immunreaktív (IR) idegelemeket, és citokineket, mint tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- α) és a nukleár faktor-kappa B (NF- κ B) IR immunsejteket mutattunk ki immunhisztó- és immuncitokémiai módszerekkel, valamint immunfluoreszcens technikával patkány és humán gyomorban, macska, tengerimalac és humán májban, és humán epehólyagban.

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Milyen megoszlásban és lokalizációban található a neuropeptid tartalmú idegrostok kontroll gyomorban, epehólyagban és májban?
2. Van-e hasonlóság a patkány és a humán gyomor beidegzésében?
3. Van-e hasonlóság a patkány, macska, tengerimalac és a humán máj beidegzése között?
4. Található-e ganglionsejt a májban?
5. Megváltozik-e gyulladáson alapuló körülmények között (gastritis, cholecystitis, hepatitis) a különböző neuropeptid tartalmú idegrostok mennyisége és megoszlása?
6. Megváltozik-e gyulladáson alapuló körülmények között a különböző immunkompetens sejtek száma és működése?
7. Kimutatható-e kapcsolat a neuropeptid tartalmú idegrostok és az immunkompetens sejtek között?

III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Anyagok

Állatból származó minták

Vizsgálatainkhoz fiatal hím albinó Wistar patkányokat, fiatal hím macskákat és fiatal hím tengerimalacokat (SE, ÁOK NET Központi Állatház) használtunk.

A kísérletes gastritis kiváltásához a patkányokkal 1%-os cukoroldatban oldott 0,1%-os jódeccsavat itattunk 4 ill. 8 napig. A kontroll állat 1%-os cukoroldatot kapott.

Az eljárásnál a Magyar Állatvédelmi Törvény (243/1998) és a Semmelweis Egyetem állatkísérletekre vonatkozó rendelkezéseinek megfelelően jártunk el.

Humán minták

1. Vizsgáltuk *Helicobacter pylori* (HP) pozitív beteg gyomor antrum biopsziáját (10 fő). A kontroll biopsziás anyagot diszpepsiás beteg (10 fő) hisztológilag normális, HP negatív gyomrából kaptuk.

2. Vizsgáltunk autoimmun hepatitises betegből (8 fő) származó májbiopsziát. Egyik betegnek sem volt cirrhosisa vagy dekompenzált májbetegsége. A kontroll májszövet colorectalis carcinoma metasztázis miatt parciális rezekción átesett betegből (5 fő) származott (Transzplantációs és Sebészeti Klinika, SE, Budapest). A szövetmintát a metasztázistól legalább 5 cm távolságban lévő ép szövetből metszették ki.

3. Vizsgáltuk krónikus cholecystitiszes beteg epehólyagjának egy darabját (10 fő), akik epekövesség miatt laparoszkópos cholecystectomián (II. sz. Sebészeti Klinika, SE, Budapest) estek át. A kontroll epehólyag egészséges cadaverből (3 fő) származott (Igazságügyi Orvostani Intézet, SE, Budapest), mely az exitus után néhány órával került kivételre.

A fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatot minden humán immunfestett mintán elvégeztük.

A humán vizsgálatokat a betegek írásos hozzájárulásával és az illetékes etikai bizottságok engedélyének birtokában végeztük. A biopsziás anyag kivétele megfelel a Helsinki Alapokmányának (Hong Kong Amendment, 1989). TUKEB No 85/2006, 36/2007.

Módszerek

1. Immunhisztokémiai vizsgálat

A jelzett idegelemek kimutatására avidin-biotin peroxidáz komplex (ABC) technikát, a reakció előhívására diamino-benzidint (DAB) alkalmaztunk, melyet nikkellel intenzifikáltunk.

2. Elektronmikroszkópos immuncitokémiai vizsgálat

Az idegrost-immunsejt kapcsolat kimutatására, az immunsejtek típusának meghatározására, valamint az idegrostokban történő esetleges elváltozás kiderítésére a metszeteket ABC technikával (DAB) feldolgoztuk, azután ozmiumban (OsO₄) utófixáltuk, dehidráltuk és beágyaztuk. Végül az ultravékony metszeteket Jeol 100 elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

3. Konfokális lézermikroszkópos immunfluorescens vizsgálat

Az esetleges neuropeptid kolokalizáció kimutatására kettős jelzést (SP, NPY-FITC-zöld és TNF- α , NF- κ B-Alexa 594 piros) alkalmaztunk és az immunhisztokémiai vizsgálatokban elért eredmények megerősítésére BioRad Microradiance konfokális lézermikroszkóppal dolgoztunk.

Kontroll reakciók: a primer szérumot kihagytuk az inkubálásból, vagy helyette normál szérumot használtunk, vagy a megfelelő antigén peptiddel immunabszorbeáltuk a primer szérumot az inkubáció előtt. A kontroll metszetekben immunjelölés nem volt megfigyelhető

Kvantitatív analízis

Az IR idegrostokat és immunsejteket 15-20 mm² szövet területen számoltuk meg és a kapott eredményeket egységnyi területre (1 mm²) vonatkoztattuk. A számoláshoz az egész metszetet megvizsgáltuk fénymikroszkóppal 40-szeres nagyításban. Minden esetben 15-30 metszeten végeztük el az immunreaktív idegrostok és immunsejtek számolást.

Statisztikai módszer

Az eredmények statisztikai értékeléséhez a Student-féle kétmintás t-próbát és variancia analízist (ANOVA) használtuk. Az eredményt $p < 0,05$ esetén szignifikánsnak tekintettük.

IV. EREDMÉNYEK

Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok lokalizációja/megoszlása kontroll/egészséges csoportokban

Állatból származó minták

A patkány gyomornyálkahártya beidegzése

A VIP és NPY IR idegrostok találhatóak legsűrűbben a mirigyek egységnyi területére vonatkoztatva. A NPY IR idegrostok főleg az erek körül figyelhetők meg. A mirigyek körül kevés SP és a CGRP IR idegrost volt látható, a SOM IR idegrostokat csak elvétve sikerült kimutatni. SOM és CGRP pozitív endokrin sejtek láthatók a mirigyek bazális részén. Elektronmikroszkópos vizsgálat során az endokrin sejtekben a reakció végtermék a citoplazmában és a sejtmembránban figyelhető meg.

A patkány máj beidegzése

Néhány NPY pozitív idegrost található a portális régióban. A parenchymában IR idegrost egyáltalán nem figyelhető meg.

A macska máj beidegzése

Néhány NPY, SP és SOM IR idegrost detektálható a portális traktus erei körül. Intralobularisan számos varikózus rost figyelhető meg. Néhány SOM és NPY IR idegsejt mutatható ki a porta hepatitis és a nagy portális traktus kötőszövetében.

A tengerimalac máj beidegzése

Sűrű NPY rosthálózat figyelhető meg a portális erek körül és intralobularisan. Ezen idegrostok sűrűsége sokkal nagyobb volt tengerimalacban, mint patkány és macska májban. SP, SOM és VIP pozitív idegrostok is megfigyelhetők a portális és az intralobularis régióban. Néhány NPY pozitív idegsejtből álló ganglion is megfigyelhető a porta hepatitis területén.

Humán minták

A kontroll humán gyomornyálkahártya beidegzése

A gyomornyálkahártya egységnyi területére vonatkoztatva legsűrűbben a VIP és NPY IR idegrostok találhatóak. NPY IR idegrostok főleg az erek mellett mutathatók ki. A CGRP, VIP és SP idegrostok leggyakrabban a mirigyek körül figyelhetők meg, számuk mérsékelt volt. Elektronmikroszkópos vizsgálatoknál a reakciótermék minden IR idegrost esetében az axolemma és a vezikula membrán körül található és az axoplazmában diffúzan is megfigyelhető.

A kontroll humán máj beidegzése

Az általunk vizsgált neuropeptidok közül a NPY IR idegrostok száma volt a legmagasabb humán májban. A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma mérsékelt

volt, CGRP IR idegrostokat csak elvétve sikerült kimutatni. Humán májban az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása legjobban a tengerimalac máj beidegzéséhez hasonlít. Több NPY IR és néhány SOM IR idegsejtet mutattunk ki a vena centrálisok körül.

A kontroll humán epehólyag beidegzése

A VIP, NPY, SP és CGRP IR idegrostok az epehólyag falának minden rétegében megtalálhatók. Néha egy-egy IR idegsejt is megfigyelhető a plexus myentericusban.

Különböző neuropeptid/transzmitter tartalmú idegrostok elváltozásai patológias körülmények között

Állatból származó minták

Patkányban jódecetsav indukálta gastritis

Az SP, NPY és VIP pozitív idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban ($p < 0,05$). A CGRP IR idegrostok száma csökkenést mutatott a kontrollhoz képest. A SOM és CGRP pozitív endokrin sejtek száma is szignifikánsan megemelkedett gyulladás hatására ($p < 0,001$).

Humán minták

Humán gastritis

Az SP, NPY és VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban ($p < 0,05$), míg a CGRP pozitív idegrostok száma kissé csökkent a kontrollhoz képest. Elektronmikroszkóppal vizsgálva az IR idegrostokat Schwann sejtek borítják be. Más esetekben, amikor az immunsejtek közeli kapcsolatba kerültek az idegvégződéssel, azok Schwann sejt borítása megszűnt. A varikózus SP IR idegvégződéseknél számos kis üres és nagy szemcsés vezikula figyelhető meg.

Humán autoimmun hepatitis

A gyulladt májban a NPY IR idegrostok száma szignifikánsan emelkedett a kontrollhoz képest ($p < 0,05$). A SOM, SP és a VIP IR idegrostok száma is megemelkedett, de az eltérés nem volt szignifikáns. Kevés CGRP IR idegrost volt látható. A SOM és NPY pozitív idegsejtek száma is megemelkedett gyulladásban.

Humán cholecystitis

Gyulladás hatására a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$). A felszaporodott idegrostok legnagyobb számban a nyálkahártyában található közvetlenül a felszíni hám alatt. A NPY pozitív idegrostok száma is enyhén megemelkedett, bár ez a változás nem volt szignifikáns. Az SP IR idegrostok száma viszont szignifikánsan csökkent krónikus cholecystitisben ($p < 0,05$). Az izomrétegek között található plexus myentericusban a VIP pozitív idegsejtek száma szintén megemelkedett.

Az immunkompetens sejtek mennyiségének változása és kapcsolata az immunreaktív idegrostokkal patológiás esetekben

Állatból származó minták

Patkányban jódecetsav indukálta gastritis

Gyulladásban az SP és TNF- α IR immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). Fluoreszcens kettős jelzés során az SP pozitív immunsejtek egy része TNF- α -ra is immunjelzést mutatott. Gastritisben a kettős immunjelzést mutató immunsejtek közeli kapcsolata látható az SP IR idegrostokkal.

Humán minták

Humán gastritis

Nagyszámú NPY és SP IR immunsejt fordul elő gastritisben. Elektronmikroszkópos vizsgálat kimutatta, hogy ezek a sejtek limfociták. A távolság az IR idegrostok és immunsejtek között körülbelül 1 μm volt, néha kevesebb, mint 20 nm. TNF- α pozitív immunsejtek (limfocita, makrofág) száma szignifikánsan megemelkedett gyulladás hatására ($p < 0,001$). Gastritisben NF- κB aktivitást a sejtek magjában lehet megfigyelni. Konfokális lézermikroszkópos vizsgálat kimutatta, hogy az SP pozitív immunsejtek egy része TNF- α , másik része NF- κB immunjelzést is mutatott Elektronmikroszkópos vizsgálat során a reakció végterméke a citoplazmában figyelhető meg TNF- α IR sejtek esetén, míg NF- κB IR sejtekben a reakció végterméke a magban látható.

Humán autoimmun hepatitis

Számos limfocita, hízósejt és néhány Kupffer sejt mutatott immunreaktivitást NPY-ra és SP-re. NPY pozitív limfociták és hízósejtek közeli kapcsolata figyelhető meg a NPY IR idegrostokhoz. Hepatitisben a TNF- α és NF- κB IR immunsejtek száma szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,001$). Elektronmikroszkópos vizsgálat alátámasztotta, hogy ezek a sejtek főként limfociták, plazmasejtek, és megfigyelhető egy-egy Kupffer sejt is. Fluoreszcens kettős immunjelzés során a NPY pozitív immunsejtekben a TNF- α és a NF- κB kolokalizáció nem figyelhető meg. Néhány SP pozitív immunsejt NF- κB -re is immunreaktivitást mutatott.

Humán cholecystitis

Cholecystitisben a különböző immunreaktivitást mutató idegrost mellett számos immunkompetens sejt immunjelzést mutatott SP-re, CGRP-re és VIP-re. Elektronmikroszkópos vizsgálat alátámasztotta, hogy az immunreaktivitást mutató sejtek limfociták, plazmasejtek és hízósejtek. A távolság az IR idegrostok és immunsejtek között kevesebb, mint 1 μm volt.

V. MEGBESZÉLÉS

A betegségek lefolyását és kezelését nemcsak az immunrendszeren, hanem az idegrendszeren keresztül is lehet befolyásolni. A neuroimmunmodulációban leggyakrabban részt vevő neuropeptidek a következők: NPY, SP, CGRP, VIP és SOM, ezáltal szerepet játszanak a különböző szervek működésében és a gyulladásban.

A gyomor működését mind a vegetatív mind az érző idegelemek együtt szabályozzák. Emberben az extrinsic és intrinsic érzőidegekből felszabaduló neuropeptidek részt vesznek a gyomorsav szekréció szabályozásában, és szerepet játszanak a nyálkahártya védelemben. Gyulladás során az IR idegrostok száma különbözőképpen változott meg. Az SP, NPY és VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett gyulladásban, míg a CGRP pozitív idegrostok száma kissé csökkent a kontrollhoz képest. Az SP és a CGRP a primer szenzoros idegekben szintetizálódnak, axon reflex útján a perifériás szövetek kis átmérőjű idegeiből szabadulnak fel közel az erekhez, így szerepet játszhatnak a gyulladásban és a fájdalomban, mint neurogén mediátorok. Krónikus gastritisben megfigyeltük, hogy az immunsejtek közeli kapcsolatban vannak az IR idegrostokkal, bizonyítva, hogy ezek a neuropeptid tartalmú idegrostok részt vehetnek az immunmodulációban. Gyulladásban limfociták, plazmasejtek, hízósejtek és eozinofil granulociták mindig megfigyelhetők és akkumulálódnak a gyulladt területen. Ezek az immunsejtek specifikus neurotransmitter receptorokat expresszálnak. **Vizsgálataink során számos limfocitát mutattunk ki, ami immunreaktív NPY-ra és SP-re, bizonyítva, hogy gyulladásban ezek a sejtek neuropeptideket termelnek és részt vesznek a gyomor lokális immunválaszában.** Bizonyított, hogy az emésztőrendszerben az ideg- és az immunrendszer között kétirányú kommunikáció van. Az immunfunkció megváltozása hatással lehet az idegrostok megoszlására és az immunsejteken a neurotransmitter receptorok expressziójára.

Feltételezzük, hogy az akut és krónikus pszichogén stressz okozhat krónikus gyulladást a gyomorban. Ebben az esetben az extravazális limfociták fokozhatják a neurogén gyulladást és plazma extravazációt, ami a capsaicin-szenzitív primer érző idegvégződésekből felszabaduló SP-től függ, azaz az axonreflextől. Ezért a gyulladást kiváltó és fokozó kaszkád blokkolása jó terápiás lehetőség lehet a betegség aktivitás és a fájdalomérzet kontrollálására. Feltételezzük, hogy a neuropeptidek gastritisben endogén faktorként szerepelnek, így szabályozzák az immun homeosztázist.

Vizsgálataink során összehasonlítottuk a humán, tengerimalac, macska és patkány máj beidegzését. A humán májhoz képest az NPY IR idegrostok sűrűsége és megoszlása hasonló a tengerimalac és macska májban találtakhoz, de patkányban csak kevés IR rostot figyeltünk meg, azt is főként az erek körül. Az intrahepaticus peptiderg innerváció humán és tengerimalac szövetben hasonló volt

más kutatók szerint is. **Saját fény- és elektronmikroszkópos immunvizsgálataink is azt bizonyítják, hogy legjobban a humán és a tengerimalac máj beidegzése hasonlít. Az általunk vizsgált neuropeptid tartalmú idegrostok megoszlása és mennyisége hasonló volt.** A humán májban nagyszámú NPY IR rostot mutattunk ki a portális areában és a Disse-térben. A májban ezek a rostok fontos szerepet játszanak a vérellátásban, az epe kiválasztásban, a glikogén és lipid metabolizmusban. Vizsgálataink is alátámasztották, hogy a máj NPY idegrostjai a ggl. coeliacumból és más forrásból is származnak. Néhány NPY IR idegsejtet figyeltünk meg a porta hepatitis kötőszövetében, ez is mutatja, hogy a rostok a nagy erek körüli intrinsic ganglionokból erednek. A korábbi kiterjedt immunhisztokémiai tanulmányokkal ellentétben (ahol sorozatmetszeteket alkalmaztak) **csak a mi vizsgálataink során mutattunk ki intra-parenchymálisan idegsejteket humán, macska és tengerimalac májban.** Ezeknek az intrinsic idegeknek fontos funkciójuk lehet transzplantált májban.

A különböző neuropeptidok szerepét számos autoimmun betegségben vizsgálták, de autoimmun hepatitisben a mi munkacsoportunk írta le először a neuropeptid idegrostok változását. Hepatitisben a NPY IR idegrostok száma szignifikánsan emelkedett. Autoimmun hepatitisben a NPY fontos szerepet tölt be az erek tágasságának szabályozásával, mivel ezek az idegrostok plexust alkotnak a portális triász erei és vena centrálisok körül. Számos SP pozitív idegrost a portális területeken és a parenchymában a Disse-terekben is kimutatható, ezen rostok száma megemelkedett más autoimmun betegségekhez hasonlóan. Kevés CGRP IR idegrost volt látható. Kutatásunk során kimutattuk, hogy gyulladás során az NPY idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett, és ezek a rostok közel helyezkednek el a limfocitákhoz és makrofágokhoz, amelyek néha szintén NPY-t tartalmaznak. Ez a morfológiai elhelyezkedés feltételezi, hogy humán hepatitisben az idegrostok és az immunsejtek között interakció lehet. A NPY modulálja az immunsejtek különböző funkcióit. Vizsgálataink kimutatták, hogy humán májban a NPY fontos szerepet játszik a gyulladás modulálásában. Bizonyított, hogy az NPY gátolja a neurogén gyulladás kialakulását a neuropeptidok prejunctionális gátlásával. Tehát az NPY egy új potenciális lehetőség lehet a citokin-mediált autoimmun és gyulladásozó betegségek terápiájában, így az autoimmun hepatitisben is.

Az epe ürülését különböző tényezők befolyásolják. A neuropeptid tartalmú idegrostok hatnak a májban az epe szintézisére, az epehólyag kontrakciójára, valamint a m. sphincter Oddi működésére. Az abszorpció és a szekréció is idegi szabályozás alatt áll, amit a szimpatikus és paraszimpatikus idegek is befolyásolhatnak. Cholecystitisben a VIP IR idegrostok száma szignifikánsan megemelkedett. Ezen rostok a belső körkörös izomréteget beidegezve az epehólyag relaxációját okozhatják, így epepángás jöhet létre, ami az epekövek képződésében is szerepet játszhat. A gyulladt epehólyagban a VIP IR idegsejtek száma megemelkedett. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok is bizonyították, hogy a

falban lévő VIP pozitív idegrostok nagyon közel találhatóak a simaizomsejtek membránjához, ami a peptid közvetlen simaizomra való hatását jelezheti. A nyálkahártyát érő noxák hatására a hám alatt felszaporodott VIP IR rostok szerepet játszhatnak a felszíni hám működésében, részt vehetnek a véráramlás szabályozásában, megemelve a kapillárisok permeabilitását a gyulladás területén, ami tovább fokozza az epehólyag dilatációját. A NPY gyulladásban is fontos szerepet tölt be az erek tágasságának szabályozásával, mivel ezek az idegrostok perivaszkuláris plexusként veszik körül az artériákat és a vénákat. Gyulladás hatására szignifikánsan csökken a CGRP és SP idegrostok száma, ami feltételezi, hogy kevesebb CGRP és SP szabadul fel az idegrostokból. Ennek következtében az epehólyag kontrakciójában részt vevő SP IR idegrostok szerepe is csökken, ami szintén epepangást okozhat. Cholecystitisben az aktivált immunsejtek a gyulladt nyálkahártyában SP, CGRP és VIP IR-vá váltak, ezáltal ezen IR immunsejtek szintén részt vehetnek a gyulladás kialakulásában, mert az SP és a CGRP fokozza a gyulladást előidéző citokinek termelését. Ugyanakkor a gyulladás gátlásában is szerepet játszhatnak, mivel gátolják a szabadgyökök képződését, és fokozzák a gátló citokinek termelését is. Természetesen a hatás az immunsejtekből felszabaduló gyulladást fokozó és gyulladást gátló anyagok egyensúlyától függ.

Vizsgálataink egyértelműen alátámasztják azt a feltételezést, hogy a különböző neuropeptidok nagyon fontos szerepet játszanak a gyomor, máj és epehólyag fiziológiás és patológiás működésében. A gyulladás hatására bekövetkező változások egy része az egyes szervek védekező mechanizmusának aktiválódását jelenti, pl. ideg-újraképződés vagy éppen idegrostszaám-csökkenés (regeneráció és degeneráció egyidejűleg).

Az általunk vizsgált szervekben: gyomor, máj és epehólyag gyulladásban a neuropeptid tartamú idegrostok és immunsejtek nagyon közeli kapcsolatban (20 nm-1 μ m) találhatóak, ami a közvetlen ideg-immunrendszer közötti kapcsolatot támasztja alá. Gyulladás hatására az immunsejtek egy része SP-re, NPY-ra és VIP-re immunreaktívává vált, ami feltételezi, hogy ezen neuropeptidok szerepet játszanak a szervek patológiás folyamatainak kialakításában, fenntartásában.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Az idegrendszer a perifériás gyulladás patofiziológiában is döntő szerepet játszik, így számos gyulladásoz megbetegedésben vesz részt. Ebben a folyamatban a neuropeptideknek különösen nagy szerepet tulajdonítanak. A megfelelő mennyiségű és minőségű gyomornedv és epeelválasztás fontos szerepet játszik a nyálkahártya védelemben és az emésztésben. Gastritis, hepatitis és cholecystitis patogenezisében is döntő szerepe lehet a neuropeptid tartalmú idegelemek megváltozásának, melyek a gyulladásoz folyamatok kialakulásában és fenntartásában is részt vehetnek. Gyulladásban aktiválódott immunkompetens sejtek szintén szintetizálhatnak bizonyos neuropeptideket, melyek tovább fokozzák a gyulladásoz reakciót, visszahathatnak az idegelemekre. A hatásukra felszabaduló különböző biogén anyagok a környező szövetekben idegi regenerációt, proliferációt, apoptózist és nekrozist is eredményezhetnek. Mindez hozzájárulhat a gyomor, máj és epehólyag patológiás elváltozásaihoz (nyálkahártya metaplasia, tumorok)

A pro- és antiinflammatorikus faktorok közötti egyensúly fontos lehet a gyulladás sikeres kontrollálásában. A legújabb irodalmi adatok alapján a neuropeptidek potenciális terápiás szereknek is tekinthetők, ezért egyes gyulladásoz és autoimmun megbetegedések kezelésében, illetve a progresszió gátlásában a jövőben szóba jöhetnek a neuropeptid agonisták és antagonisták (amennyiben ezt a további klinikai és farmakológiai vizsgálatok is alátámasztják).

VII. IRODALOM

Az értekezés témakörében megjelent saját közlemények jegyzéke

1. **Pongor É**, Fehér E, Lászik A, Sipos P. A különböző neuropeptid tartalmú idegelemek számának változása humán gyulladt epehólyagban. Orvosi Hetilap 2006; 32: 1513-1518.
2. Sipos G, Altdorfer K, **Pongor É**, Chen LP. Neuroimmune Link in the Mucosa of Chronic Gastritis. Digestive Diseases and Sciences 2006; 51: 1810-1817.
IF(2010)=2,006
3. Sipos G, Sipos P, Altdorfer K, **Pongor É**, Fehér E. Correlation and immunolocalization of substance P nerve fibers and activated immune cells in human chronic gastritis. Anatomical Record. 2008; 291(9):1140-8.
IF(2010)=1,400
4. **Pongor É**, Ledó N, Altdorfer K, Lengyel G, Fehér E. Distribution and possible origin of neuropeptide containing nerve elements in the mammalian liver. Acta Veterinaria Hungarica 2010; 58 (2): 177-187.
IF=1,264
5. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. Colocalization of substance P with tumor necrosis factor-alpha in the lymphocytes and mast cells in gastritis in experimental rats. Inflammation Research 2011; 60:(2): 163-168.
IF(2010)=2,004

Idézhető absztraktok

1. **Pongor É**, Chen LP, Sipos P, Altdorfer K, Fehér E. Changes on the different neuropeptide containing nerve fibres in the inflamed gall bladder. Z Gastroenterol 2005; 43: 103-
IF(2010)=1,131
2. **Pongor É**, Chen LP, Altdorfer K, Fehér E. Neuroimmunomodulation in the iodoacetamine-induced gastritis in rats. Z Gastroenterol 2006; 44: A101-
IF(2010)=1,131
3. **Pongor É**, Ledó N, Altdorfer K, Fehér E. Distribution and localization of the nerve elements in the liver of different mammals. Z Gastroenterol 2007; 45: A81-
IF(2010)=1,131
4. Altdorfer K, **Pongor É**, Batbayar B, Fehér E. Bidirectional interactions of the nerve terminals and immunocompetent cells in diabetic rats' small intestine. Z Gastroenterol 2007; 45: A2-
IF(2010)=1,131
5. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. An immunohistochemical study of endocrine cells in the iodoacetamine-induced rat's gastritis. Z Gastroenterol 2008; 46: A83-
IF(2010)=1,131
6. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. Comparative study of the different neuropeptide-containing nerve elements in the liver of different mammals. Magyar Állatorvosok Lapja 2008; XXVIIth Congress: 79

7. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. Localization of substance P with tumor necrosis factor-alpha in the immunocytes in the experimental gastritis. *Z Gastroenterol* 2009; 47: A74-
IF(2010)=1,131
8. **Pongor É**, Lengyel G, Wimmer A, Altdorfer K, Fehér E. Neuroimmunomodulation in the normal and inflamed human liver. *Z Gastroenterol* 2010; 48: A67-
IF(2010)=1,131

Tudományos előadások

1. **Pongor É**. A neuropeptid tartalmú idegrostok mennyiségének változása a humán gyomor-bélszatornában. TDK konferencia, Budapest, 2004.
2. **Pongor É**, Baán Sz. A neuropeptid tartalmú idegelemek mennyiségének változása humán epehólyagban gyulladás hatására. TDK konferencia, Budapest, 2005.
3. **Pongor É**, Chen L, Sipos P, Altdorfer K, Fehér E. Changes of the different neuropeptide containing nerve fibres in the inflamed gall bladder. Magyar Gastroenterológiai Társaság. 47. Nagygyűlés, Balatonaliga, 2005.
4. Fehér E, Altdorfer K, **Pongor É**, Chen LP, Sipos G. Morphological basis of the neuro-immuno interaction in chronic gastritis. Internation Symposium on Basic Gastrointestinal Research, Budapest, 2005.
5. **Pongor É**. Neuroimmunomoduláció morfológiai háttere kísérletes gastritisben. TDK konferencia, Budapest, 2006.
6. **Pongor É**, Chen LP, Altdorfer K, Fehér E. Neuroimmunomodulation in the iodoacetamine-induced gastritis in rats. Magyar Gastroenterológiai Társaság. 48. Nagygyűlés, Szeged, 2006.
7. Ledó N, **Pongor É**. Máj vegetatív idegelemeinek jellemzése különböző emlős fajokban. TDK konferencia, Budapest, 2006.
8. **Pongor É**, Fehér E, Kóbori L, Lengyel G, Fehér J. A májban található neuropeptid tartalmú idegrostok és immunsejtek változása gyulladás hatására. „Hepatológia 2007” konferencia, Bükkfüdő, 2007.
9. **Pongor É**, Ledó N, Altdorfer K, Fehér E. Distribution and localization of the nerve elements in the liver of different mammals. Magyar Gastroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés, Tihany, 2007.
10. Altdorfer K, **Pongor É**, Batbayar B, Fehér E. Bidirectional interactions of the nerve terminals and immunocompetent cells in diabetic rats' small intestine. Magyar Gastroenterológiai Társaság 49. Nagygyűlés, Tihany, 2007.
11. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. An immunohistochemical study of endocrine cells in the iodoacetamine-induced rat's gastritis. Magyar Gastroenterológiai Társaság 50. Nagygyűlés, Tihany, 2008.
12. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. Comparative study of the different neuropeptide-containing nerve elements in the liver of different mammals. XXVIIth Congress of the European Association of Veterinary Anatomist, Budapest, 2008.

13. **Pongor É**, Sipos G, Altdorfer K, Fehér E. Neuroimmunmoduláció a gyomor nyálkahártyában. Magyar Anatómus Társaság XV. Kongresszusa, Budapest, 2009.
14. **Pongor É**, Altdorfer K, Fehér E. An immunohistochemical study of endocrine cells in the iodoacetamine-induced rat's gastritis. Magyar Gastroenterológiai Társaság 51. Nagygyűlés, Tihany, 2009.
15. **Pongor É**, Lengyel G, Wimmer A, Altdorfer K, Fehér E. Neuroimmunomodulation in the normal and inflamed human liver. Magyar Gastroenterológiai Társaság 52. Nagygyűlés, Tihany, 2010.
16. **Pongor É**, Lengyel G, Altdorfer K, Fehér E. Neuropeptid Y, P anyag és neuroimmun interakció a humán májban. Magyar Szabadgyök-kutató Társaság VI. Kongresszusa és az MTA Mikroelem Munkabizottságának Tudományos Ülése, Gödöllő, 2011.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani mindazoknak, akik segítettek munkámat.

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Fehér Erzsébet Tanárnőnek, aki lehetővé tette számomra, hogy PhD hallgatóként nála dolgozzam. Köszönöm, hogy munkámat kiváló tudományos felkészültségével irányította és állandó figyelemmel kísérte, fáradhatatlanul segített a kutatásban, a publikációk és az értekezés elkészítésében.

Köszönöm a programvezetőmnek néhai Prof. Dr. Fehér Jánosnak a kutatásban nyújtott segítségét, értékes tanácsait és bizalmát.

Köszönöm Prof. Dr. Tulassay Zsoltnak a TDI vezetői munkáját.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Csillag Andrásnak az Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet igazgatójának, hogy lehetővé tette, hogy Intézetükben a legkorszerűbb morfológiai technikákat alkalmazhattam.

Hálás vagyok Dr. Lengyel Gabriellának és Dr. Kóbori Lászlónak, Dr. Lászik Andrásnak, Dr. Sipos Péternek és Dr. Sipos Gábornak a közös kísérletekhez nyújtott segítségükért.

Köszönöm Cserhádi Éva és Burka Éva jelenlegi és volt asszisztenseimnek, a különböző kísérleti módszerek elsajátításához és elvégzéséhez nyújtott segítségét és Dr. Altdorfer Károlynak, kollégámnak a cikkek és az értekezésem korrekcióiban nyújtott segítségét.

Köszönöm Kiss József intézeti fotósnak a csodálatos fotókat, Oszwald Erzsébet asszisztensnek a konfokális képek elkészítésében nyújtott segítséget, Deák Szilviának, az intézeti állatház gondozójának a sikeres állatkísérletek elvégzéséhez nyújtott segítséget, továbbá az Anatómiai Intézet minden munkatársának, akik segítettek a munkámat.

Köszönöm Dr. Müller Zsófiának és Dr. Ozsvár Zsófiának, munkahelyem a Fejér Megyei Szent György Kórház Infektológiai Osztályának jelenlegi és volt osztályvezető főorvosának és munkatársaimnak, hogy támogatásukkal és munkájukkal lehetővé tették kutatómunkám befejezését.

Köszönöm a családomnak: Édesanyámnak, Édesapámnak, Körimnek és barátaimnak, hogy türelmesen támogattak és mindvégig gondoskodó szeretetükkel mellettem álltak.